Münster i/W. 1934. Nr 114 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. H. Freund.

Ueber den Einfluß einiger Lokalanaesthetika auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Vorgelegt von

FRIEDRICH KARL KAYMER

Zahnarzt

aus Solingen-Aufderhöhe.

1933

Druck: Baron & Ullrich, Solingen-Weyer.

Dekan: Prof. Dr. Esch.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Correferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälische Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf

Meinen lieben Eltern!

Ueber den Einfluß einiger Lokalanaesthetica auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

In einer Arbeit aus dem hiesigen Institut untersuchte Mertens [1]) den Einfluß des Cocains, des Psicains und des Tropacocains auf eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe. Die Versuche von Mertens sollen in der vorliegenden Arbeit ergänzt und auf einige weitere Lokalanaestetica ausgedehnt werden. Geprüft wurden die Stoffwechselwirkungen von Novocain, das zum Cocain in Beziehung steht, und von Percain, das als Cinchoninsäureverbindung dem Chinin nahe verwandt ist.

Die Versuche wurden nach der bekannten und im Institut geübten Thunberg'schen Methode der Methylenblauentfärbung durchgeführt. Die einzelnen Konzentrationen der Lokalanaestetica in den verschiedenen Versuchsansätzen sind in den Tabellen vermerkt. Die Versuchsergebnisse wurden jeweils mit den von Mertens für die Cocaine erhaltenen Werten verglichen. Die Entfärbungszeiten sind der Arbeit von Mertens nach entsprechender Umrechnung entnommen.

Versuchsserie I

Die vorliegenden Versuche behandeln die Einwirkung von Novocain und Percain auf die Entfärbung des Methylenblaus durch das Skelettmuskelgewebe vom Frosch, Meerschweinchen und Kaninchen. Die Gewebsdehydrasen aktivieren den Wasserstoff der im Gewebe präformierten Brennstoffe, wobei das Methylenblau unter Entfärbung reduziert wird.

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle I zu entnehmen. In der Tabelle II ist die Wirkungsweise auch der übrigen von Mertens untersuchten Lokalanaesthetica übersichtlich zusammengefaßt. Die Entfärbungszeiten sind hier der besseren Uebersicht wegen auf den Kontrollversuch = 100 bezogen.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, lassen das Cocain, Psicain, und Percain die Dehydrierungsvorgänge mit Ausnahme der höheren Konzentrationen vollkommen unbeeinflußt. Die Größe der Hemmung ist aber auch hier nur gering. Das Tropacocain ist bei allen Konzentrationen wirkungslos. Eine Verzögerung der Methylenblauentfärbung größeren Umfanges bewirkt lediglich das Novocain, und dieses bereits schon in sehr starken Verdünnungen. Das Novocain nimmt also unter den Lokalanaestheticis eine Sonderstellung ein.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain				
Kontrollversuch	42	43	42	6	7	6	10	10
1.10^{-10}	42	43	42	9	9	8	12	12
1.10^{-9}	43	43	42	9	9	9	12	13
1.10^{-8}	42	44	44	8	9	8	12	12
1.10^{-7}	42	43	45	8	9	10	13	12
1.10^{-6}	43	44	44	8	10	10	13	13
1.10^{-5}	44	45	45	9	10	9	12	13
1.10^{-4}	50	51	50	10	11	10	13	13
1.10^{-3}	53	54	53	10	10	10	13	13

Versuchstier: Kaninchen — Meerschweinchen — Frosch

Tabelle II (ohne Zusatz)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	97	99	100	130	100
1.10^{-9}	98	100	100	136	101
1.10^{-8}	100	102	94	126	102
1.10^{-7}	100	106	99	135	102
1.10^{-6}	105	105	96	140	103
1.10^{-5}	110	107	94	139	105
1.10^{-4}	111	109	98	150	119
1.10^{-3}	115	121	99	147	126

Versuchsserie II

Um den Abbau bestimmter Verbindungen festzustellen, muß man diese den einzelnen Versuchen selbst zusetzen. Auf diese Weise wird nämlich der Abbau der im Gewebe immer vorhandenen Nährstoffe zurückgedrängt. Die in den Tabellen III und IV aufgeführten Versuche behandeln den Abbau der Milchsäure im frischen Gewebe.

Wie in der Versuchsserie I ohne Laktatzusatz sind Cocain, Psicain und Tropacocain gänzlich wirkungslos. Das Novocain führt in allen Verdünnungen zu einer mäßigen Verschlechterung des Milchsäureabbaus. Lediglich das Percain zeigt einen sehr stark hemmenden Einfluß, und zwar findet die Percainwirkung in einer mit der Konzentration steigenden Verzögerung der Milchsäuredehydrierung ihren Ausdruck.

Tabelle III (Laktat)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain				
Kontrollversuch	23	23	23	8	8	7	9	10
1.10^{-10}	24	23	24	10	9	8	11	13
1.10^{-9}	25	24	25	9	9	8	11	12
1.10^{-8}	27	26	27	9	9	9	12	12
1.10^{-7}	28	28	28	9	9	8	12	13
1.10^{-6}	32	29	30	9	10	9	11	12
1.10^{-5}	33	31	31	9	11	8	12	13
1.10^{-4}	35	33	33	9	10	9	11	13
1.10^{-3}	37	36	36	10	10	9	12	13

Versuchstier:	Kaninchen	Meerschweinchen	Frosch

Tabelle IV (Laktat)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	95	100	98	121	103
1.10^{-9}	95	101	102	116	107
1.10^{-8}	95	103	98	122	116
1.10^{-7}	100	102	105	121	122
1.10^{-6}	100	105	109	122	132
1.10^{-5}	105	105	100	126	138
1.10^{-4}	109	108	107	124	147
1.10^{-3}	113	110	108	128	158

Versuchsserie III

Die folgenden Versuche behandeln den Einfluß der Lokalanaesthetica auf den Glykogenabbau im frischen Gewebe. Bekanntlich beginnt die Dehydrierung nicht am Glykogenmolekül selbst, sondern erst an einfacheren Verbindungen, die durch eine Reihe von anaeroben Spaltungsvorgängen aus dem Glykogen entstehen und nicht mehr zu den Zuckern gehören.

Die Wirkung der Lokalanaesthetica auf den Glykogenabbau ist in den Tabellen V und VI wiedergegeben. Das Percain und Tropacocain läßt die Methylenblauentfärbung gänzlich unbeeinflußt. Dieses Verhalten ist besonders auffällig für das Percain, das die Dehydrierung der Milchsäure stark verzögert. Hieraus erkennt man, daß das anaerobe Spaltungsprodukt des Glykogens, an dem die Dehydrierung einsetzt, nicht Milchsäure sein kann. Das Cocain und Novocain verhalten sich annähernd gleich, denn beide verschlechtern mit ansteigender Konzentration den Abbau des Glykogens. Der Einfluß des Novocains ist bereits in sehr starken Verdünnungen nachweisbar.

Tabelle V (Glykogen)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain		
Kontrollversuch	36	35	35	13	14	15
1.10^{-10}	37	36	35	15	16	17
1.10^{-9}	38	35	36	16	17	17
1.10^{-8}	36	37	35	15	16	18
1.10^{-7}	37	35	37	15	17	17
1.10^{-6}	37	37	35	16	18	18
1.10^{-5}	36	35	35	16	19	18
1.10^{-4}	38	37	35	17	18	18
1.10^{-3}	36	36	36	18	20	20
Versuchstier:	Kaninchen			Meerschweinchen		

Tabelle VI (Glykogen)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	100	98	95	115	102
1.10^{-9}	103	100	93	120	103
1.10^{-8}	106	103	98	117	102
1.10^{-7}	113	104	96	117	103
1.10^{-6}	115	104	104	124	102
1.10^{-5}	118	104	108	126	100
1.10^{-4}	122	106	107	127	104
1.10^{-3}	124	106	110	138	102

Versuchsserie IV

Von besonderer Bedeutung ist die Untersuchung der Giftwirkung der Lokalanaesthetica auf den Glukoseabbau beim Herzmuskelgewebe, da in diesem Organ die Glukose sehr leicht verwertet und vorwiegend zur Energiebildung herangezogen wird.

Aus den Tabellen VII und VIII geht hervor, daß alle Verbindungen mit Ausnahme des Percains den Glukoseabbau vollkommen unbeeinflußt lassen. Der Verlauf der Wirkungskurve beim Percain ist recht eigenartig. In mittleren Konzentrationen ist eine Wirkung nicht feststellbar. Mit stärkerer Verdünnung und höherer Giftmenge nimmt der schädigende Einfluß auf den Glukoseabbau sehr stark zu. Das Percain unterscheidet sich also von den übrigen Lokalanaestheticis grundsätzlich in seinem Wirkungsmechanismus auf die fermentativen Vorgänge im Herzmuskelgewebe.

Tabelle VII (Glukose)

Herz — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain		
Kontrollversuch	10	12	12	22	21	23
1.10^{-10}	15	17	16	22	21	22
1.10^{-9}	13	16	15	22	21	22
1.10^{-8}	12	13	14	22	23	22
1.10^{-7}	10	12	12	24	22	23
1.10^{-6}	13	12	12	24	23	23
1.10^{-5}	15	17	15	25	22	23
1.10^{-4}	16	18	17	24	23	24
1.10^{-3}	19	20	20	24	23	23
Versuchstier:	Kaninchen			Rind		

Tabelle VIII (Glukose)

Herz — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	100	97	96	99	142
1.10^{-9}	103	97	100	99	130
1.10^{-8}	102	99	97	102	115
1.10^{-7}	105	100	107	104	103
1.10^{-6}	107	103	108	106	110
1.10^{-5}	103	105	100	106	139
1.10^{-4}	109	106	100	108	151
1.10^{-3}	114	114	112	106	175

Versuchsserie V

Diese Sonderstellung des Percains zeigt sich auch beim Glukoseabbau durch Hirngewebe, wie aus den Tabellen IX und X hervorgeht. Die Wirkungskurve zeigt allerdings einen anderen Verlauf, indem die Hemmung in stärkeren Verdünnungen nicht auftritt, sondern nur in höheren Konzentrationen. Diese unterschiedliche Giftwirkung gibt einen Hinweis auf die Verschiedenheit des Abbaumechanismus der Glukose in Herz und Hirn. Bekanntlich werden in diesen beiden Organen beim Abbau der Glukose verschiedene Wege beschritten. Herzmuskel baut die Glukose über Hexosephosphorsäureester ab, nicht aber Hirngewebe. Eine Hemmung mäßigen Grades findet sich auch beim Psicain, das sich dabei von dem isomeren Cocain unterscheidet.

Tabelle IX (Glukose)

Hirn — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain		
Kontrollversuch	24	25	25	24	23	24
1.10^{-10}	24	26	26	25	24	24
1.10^{-9}	28	26	27	23	22	24
1.10^{-8}	28	28	26	25	24	23
1.10^{-7}	29	29	27	24	22	23
1.10^{-6}	28	30	27	25	22	24
1.10^{-5}	29	30	27	26	25	26
1.10^{-4}	30	32	30	25	24	24
1.10^{-3}	32	34	32	26	22	26

Versuchstier: Rind

Tabelle X (Glukose)

Hirn — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	101	100	100	103	101
1.10^{-9}	103	102	100	97	108
1.10^{-8}	102	102	99	101	109
1.10^{-7}	103	104	102	97	114
1.10^{-6}	100	106	100	100	113
1.10^{-5}	100	108	102	108	115
1.10^{-4}	103	118	104	103	123
1.10^{-3}	103	120	106	104	131

Versuchsserie VI–VIII

In den letzten Versuchsserien wurden die im Gewebe vorhandenen Nährstoffe durch kräftige Extraktion des Gewebes mit Wasser ausgeschaltet. Derart vorbehandeltes Gewebe kann nur zur Untersuchung des Abbaus von solchen Stoffen herangezogen werden, deren dehydrierende Fermente fest im Gewebe haften. Zu unseren Versuchen wurden Bernsteinsäure Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure in Form ihrer Natriumsalze hinzugesetzt.

Die in den Tabellen XI – XVI wiedergegebenen Versuche zeigen, daß alle Lokalanaesthetica den Abbau dieser Verbindungen nicht in Mitleidenschaft ziehen. Auf die gelegentlich in höheren Konzentrationen auftretenden geringen Hemmungen der Methylenblauentfärbung möchten wir kein Gewicht legen.

Tabelle XI (Bernsteinsäure)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain				Novocain		
Kontrollversuch	36	36	35	39	32	29	28
1.10^{-10}	36	35	37	42	33	30	28
1.10^{-9}	37	35	37	42	32	29	26
1.10^{-8}	37	35	37	42	32	32	29
1.10^{-7}	37	36	37	43	33	30	29
1.10^{-6}	36	37	38	43	32	32	26
1.10^{-5}	38	36	38	43	33	32	29
1.10^{-4}	39	38	39	44	33	32	26
1.10^{-3}	41	40	40	45	32	31	29

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle XII (Bernsteinsäure)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	102	100	98	102	103
1.10^{-9}	101	100	100	98	103
1.10^{-8}	100	102	100	105	103
1.10^{-7}	101	100	100	103	105
1.10^{-6}	102	105	99	101	105
1.10^{-5}	100	105	100	106	106
1.10^{-4}	100	110	100	102	110
1.10^{-3}	101	111	101	103	114

Tabelle XIII (Hexosediphosphorsäure)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain		
Kontrollversuch	38	38	41	10	10	10
1.10^{-10}	38	39	42	10	10	10
1.10^{-9}	39	39	39	10	11	10
1.10^{-8}	37	40	40	10	10	11
1.10^{-7}	39	38	41	11	10	10
1.10^{-6}	37	39	42	11	11	10
1.10^{-5}	37	40	43	10	10	11
1.10^{-4}	39	40	42	11	11	10
1.10^{-3}	39	38	43	10	11	11

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle XIV (Hexosediphosphorsäure)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Percain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	101	99	99	100	101
1.10^{-9}	100	97	99	103	101
$1,10^{-8}$	102	101	99	103	100
1.10^{-7}	101	103	100	103	101
1.10^{-6}	100	103	100	107	101
1.10^{-5}	102	106	100	103	102
1.10^{-4}	102	105	100	107	103
$1,10^{-3}$	105	106	100	107	102

Tabelle XV (Glyzerinphosphorsäure)

Muskel — Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Percain			Novocain		
Kontrollversuch	28	31	30	10	12	12
1.10^{-10}	28	31	31	10	12	11
1.10^{-9}	26	32	32	10	11	12
1.10^{-8}	32	32	32	11	12	11
1.10^{-7}	26	32	32	10	11	11
1.10^{-6}	—	33	33	11	11	12
1.10^{-5}	28	32	33	11	12	11
1.10^{-4}	29	33	33	11	12	11
1.10^{-3}	30	34	34	10	11	12

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle XVI (Glyzerinphosphorsäure)

Muskel — Entfärbungszeit: % vom Kontrollversuch

Konzentrationen	Cocain	Psicain	Tropacocain	Novocain	Percain
1.10^{-10}	100	93	98	97	101
1.10^{-9}	100	93	101	97	101
1.10^{-8}	102	97	98	101	108
1.10^{-7}	103	101	100	95	101
1.10^{-6}	107	103	102	101	108
1.10^{-5}	105	104	100	101	104
1.10^{-4}	106	110	104	101	106
1.10^{-3}	108	111	101	97	110

Zusammenfassung.

Der Einfluß der Lokalanaesthetica auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe ist nur gering. Falls überhaupt Einwirkungen feststellbar sind, so bestehen sie lediglich in einer Verzögerung der Dehydrierungen. Eine Ausnahme macht das Percain, das auch rein chemisch den übrigen bisher verwandten Lokalanaestheticis nicht nahe steht. Das Percain hemmt die Dehydrierung der Milchsäure und den Abbau der Glukose. Das Cocain vermindert lediglich den Glykogenabbau. Auffällig ist, daß das Novocain im Gegensatz zum Cocain die Dehydrierung der Milchsäure und die Wirksamkeit der Summe der Gewebsdehydrasen herabsetzt.

Lebenslauf.

Am 27. Januar 1911 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Ernst Kaymer und Frau zu Solingen-Ohligs geboren. Seit dem 6. Lebensjahr besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und dann 9 Jahre lang das Ohligs-Walder Realgymnasium zu Solingen-Ohligs, an dem mir Ostern 1930 das Zeugnis der Reife zuerkannt wurde. Ich widmete mich nun 2 Semester dem Studium der Medizin an der Universität Köln a. Rh. Im Sommersemester 1931 wandte ich mich an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster dem Studium der Zahnheilkunde zu und bestand nach 2 Semestern die zahnärztliche Vorprüfung. Nach Anrechnung meiner medizinischen Semester bestand ich zu Ende des Herbsttermins 1933 das zahnärztliche Staatsexamen.

Friedrich Karl Kaymer